

Title	Inhibition of N-type Ca ²⁺ channels ameliorates an imbalance in cardiac autonomic nerve activity and prevents lethal arrhythmias in mice with heart failure(Abstract_要旨)
Author(s)	Yamada, Yuko
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2015-03-23
URL	http://dx.doi.org/10.14989/doctor.k18862
Right	許諾条件により本文は2015/08/05に公開; 許諾条件により要旨は2015/08/05に公開; This is a pre-copy-editing, author-produced PDF of an article accepted for publication in Cardiovascular Research following peer review. The definitive publisher-authenticated version is available online (http://cardiovascres.oxfordjournals.org/content/early/2014/08/05/cvr.cvu185.long).
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士（医学）	氏 名	山田 優子
論文題目	Inhibition of N-type Ca^{2+} channels ameliorates an imbalance in cardiac autonomic nerve activity and prevents lethal arrhythmias in mice with heart failure (N型カルシウムチャネル阻害は心不全マウスにおいて自律神経活性バランスの異常を改善し致死性不整脈を予防する)		
(論文内容の要旨)			
<p>慢性心不全の死亡原因の約 50%は主に心室頻拍・細動による突然死によるとされるが、これら致死性不整脈に対する有効な薬物療法はいまだ限られ、その病態解明に基づく新規治療標的の同定が望まれる。慢性心不全における不整脈発生には交感神経活性亢進および副交感神経活性低下による自律神経活性バランスの異常が寄与することが指摘されている。電位依存性カルシウム(Ca^{2+})チャネルである N 型 Ca^{2+}チャネルは神経終末に豊富に存在し、Ca^{2+}イオンの細胞内への流入を介してノルアドレナリンなどの神経伝達物質の放出を制御し、交感神経機能調節に関与することが知られている。</p> <p>本研究では、心不全における N 型 Ca^{2+}チャネル阻害の自律神経活性バランスおよび不整脈突然死に対する効果を検討した。まず、心機能低下と心室性不整脈による突然死をきたすマウスモデルである優性抑制変異型 neuron-restrictive silencer factor (NRSF)心筋特異的過剰発現マウス(dnNRSF-Tg)を、血圧を有意に低下させない用量の N+L 型 Ca^{2+}チャネル阻害薬群(シルニジピン 10mg/kg/日)、L 型 Ca^{2+}チャネル阻害薬群(ニトレンジピン 10mg/kg/日)、無投薬群の 3 群に無作為に割付け、8 週齢からそれぞれ経口投与を行った。無投薬の dnNRSF-Tg では、野生型マウスと比較し、マウスにおいて副交感神経活動指標である心拍変動の LF、HF 成分が低下、また交感神経活性指標である尿中ノルアドレナリン濃度が増加しており、心室性期外収縮(VPC)、心室頻拍(VT)頻度が有意に増加し、生存率が著明に低下していた。dnNRSF-Tg において、血圧、心拍数、心エコー解析では 3 群間で差を認めなかったが、シルニジピン投与群では、無投薬群と比較し、有意に心拍変動の LF、HF 成分の増加、尿中ノルアドレナリン濃度の減少を認め、また VPC、VT 頻度が減少し、生存率の有意な改善を認めた。このような効果はニトレンジピン投与では認められなかった。また β 遮断薬ビソプロロール投与 (1mg/kg/日経口投与) も dnNRSF-Tg にてシルニジピンと同様に心機能に有意な影響を及ぼすことなく、自律神経活動の指標を改善し、突然死を抑制した。さらに N 型 Ca^{2+}チャネルをコードする CACNA1B 遺伝子のヘテロノックアウトマウスと dnNRSF-Tg マウスを交配し、CACNA1B ヘテロノックアウト ; dnNRSF-Tg マウスを作成し、遺伝学的に N 型 Ca^{2+}チャネルのみを減少させたマウスモデルで同様の評価を行った。その結果、CACNA1B ヘテロノックアウト ; dnNRSF-Tg では、dnNRSF-Tg と比較して心体重比の減少、心エコーでの心機能の改善が認められ、心拍変動指標の低下も改善し、VPC、VT の頻度が減少し、有意な生存率の改善を認めた。これらのことから、神経終末に存在し交感神経機能を制御する N 型 Ca^{2+}チャネルの阻害が、拡張型心筋症様の心機能低下と不整脈による突然死を示す慢性心不全モデルである dnNRSF-Tg において、自律神経活性バランスの異常を改善し、致死性不整脈を減少させ、突然死を予防することが示された。</p> <p>本研究により、N 型 Ca^{2+}チャネル阻害が慢性心不全における致死的不整脈を抑制しうることが示され、N 型 Ca^{2+}チャネルが慢性心不全に伴う不整脈突然死予防の有効な治療標的となる可能性が示唆された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)
本研究では、心不全における不整脈突然死に対する N 型 Ca^{2+} チャネル阻害の効果が検討された。心機能低下と心室性不整脈による突然死をきたす優性抑制変異型 neuron-restrictive silencer factor 心筋過剰発現マウス(dnNRSF-Tg)を、N+L 型 Ca^{2+} チャネル阻害薬シルニジピン投与、L 型 Ca^{2+} チャネル阻害薬ニトレンジピン投与、無投薬の 3 群に割付け比較した。無投薬の dnNRSF-Tg では野生型マウスと比較し、副交感神経活動指標である心拍変動の低下、交感神経活動指標である尿中ノルアドレナリン濃度の増加をみとめ、心室性不整脈が増加し、生存率が低下した。シルニジピン投与群ではこれら表現型の有意な改善を認めたが、ニトレンジピン投与群では認めなかった。交感神経 β 受容体遮断薬ビソプロロール投与も dnNRSF-Tg の自律神経活動指標を改善し、心室性不整脈と死亡を抑制した。N 型 Ca^{2+} チャネルをコードする CACNA1B 遺伝子のノックアウトマウスと dnNRSF-Tg を交配し作製した CACNA1B ヘテロノックアウト ;dnNRSF-Tg マウスでは、dnNRSF-Tg と比較して心筋リモデリングおよび自律神経活動指標の改善と、不整脈発生頻度および死亡率の減少を認めた。
以上の研究は、慢性心不全における致死性不整脈発症機序の解明に貢献し、心臓病の治療法開発に寄与するところが多い。
したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。
なお、本学位授与申請者は、平成 27 年 1 月 28 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。